

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 549 837

(21) N° d'enregistrement national : 84 12011

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 501/12, 501/34 // A 61 K 31/545.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 27 juillet 1984.

(71) Demandeur(s) : Société dite : GLAXO GROUP LIMITED.
— GB.

(30) Priorité : GB, 29 juillet 1983, n° 8320521.

(72) Inventeur(s) : Harold Alfred Crisp, Michael Wright, John Peter Turnbull et John Francis Oughton.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 5 du 1^{er} février 1985.

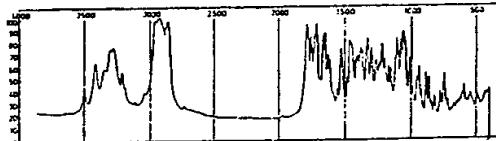
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appartenus :

(74) Mandataire(s) : Lavoix.

(54) Procédé de préparation d'ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime.

(57) Selon l'invention, on décrit un procédé pour l'obtention de céfuroxime axétyle cristallin très pur. Le procédé consiste à faire cristalliser le céfuroxime axétyle à partir d'une de ses solutions dans un solvant organique ou aqueux ou dans un mélange de ces deux types de solvants, puis à sécher et à isoler le produit. Les solvants préférés sont des acétates d'alkyle mélangés avec des éthers ou des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques. Plus le rendement de la cristallisation est élevé, plus le rapport stoechiométrique des isomères R:S que le produit contient, est proche de 1:1, ce rapport étant le plus souhaitable pour un produit ayant les propriétés recherchées.



L'invention concerne des améliorations aux, ou relatives aux, céphalosporines. Plus précisément, elle concerne des améliorations relatives à la fabrication de l'ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime (céfuroxime axétyle).

5 Le composé acide (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-
[Z]-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-céph-3-ème-4-
carboxylique est homologué sous le nom de "céfuroxime". Ce
composé est un antibiotique intéressant caractérisé par
un très large spectre d'activité contre les microorganismes
10 gram-positifs et gram-négatifs, cette propriété étant ren-
forcée par la très grande stabilité du composé vis à vis
des β -lactamases produites par divers microorganismes
gram-négatifs. Il est bien toléré par les mammifères et
est très largement utilisé comme antibiotique dans la pra-
15 tique clinique. Le céfuroxime et ses sels sont surtout
intéressants comme antibiotiques injectables, car ils sont
peu absorbés par les voies gastro-intestinales et ne sont
donc présents dans le sérum et l'urine qu'en faibles concen-
trations après une administration orale. Il était donc néces-
20 saire de disposer d'une forme de céfuroxime qui soit capable
d'être absorbée par les voies gastro-intestinales après une
administration orale.

La demanderesse a trouvé qu'une estérification appro-
priée du groupe carboxyle du céfuroxime améliore l'effica-
25 cité à l'administration orale. La présence d'un tel groupe
estérifiant approprié se traduit par une absorption signi-
ficative du composé par les voies gastro-intestinales, après
quoi le groupe estérifiée est hydrolysé par des enzymes
présentes dans, par exemple, le sérum et des tissus corpo-
30 rels en donnant l'acide parent antibiotiquement actif. Pour
être efficace par administration orale, l'ester doit être
suffisamment stable pour atteindre le site d'absorption sans
dégradation significative, mais doit être suffisamment ab-
sorbé lorsqu'il atteint le site approprié, et doit être
35 suffisamment hydrolysable par des estérases systémiques

pour une libération de l'acide parent peu de temps après l'absorption de l'ester. Le brevet GB 1 571 683 décrit et revendique plusieurs esters de céfuroxime ayant des propriétés qui leur donnent une valeur potentielle 5 significative comme antibiotiques administrables par voie orale.

Parmi les esters décrits dans le brevet GB 1 571 683, la demanderesse a trouvé que le céfuroxime axétyle présentait un intérêt particulier. Ce produit possède 10 un carbone asymétrique en position 1 du groupe 1-acétoxy-éthyle et peut donc exister sous la forme d'isomères R et S ou de leurs mélanges. Les procédés pour la préparation de l'ester ci-dessus décrits dans les exemples.

du brevet GB 1 571 683 produisent le matériau soit sous une 15 forme amorphe relativement impure, soit sous la forme d'un matériau cristallin. De plus, le matériau cristallin produit par les procédés décrits dans cette demande contient généralement une prédominance de l'isomère R ou de l'isomère S, alors qu'un rapport d'environ 1:1 est avantageux pour l'administration. 20 Le produit cristallin n'est donc pas le produit idéal pour l'administration.

La demanderesse a maintenant été capable de mettre au point un procédé qui permet d'obtenir le céfuroxime axétyle sous une forme cristalline très pure et avec un rendement 25 élevé. Ce produit est non seulement utilisable du fait qu'il représente une forme très pure du composé actif et est donc plus approprié à une administration biologique, mais, plus particulièrement, il est également très utilisable comme matériau de départ pour la préparation d'une 30 forme pratiquement amorphe, très pure, de céfuroxime axétyle, laquelle forme montre, de façon surprenante, une très bonne biodisponibilité par administration orale et un meilleur équilibre des propriétés pour un usage commercial que le matériau cristallin. Le céfuroxime axétyle amorphe qui possède 35 ces propriétés, est avantageusement un mélange environ 1:1 d'isomères R et S, car ce rapport s'est montré intéressant

pour maximaliser la solubilité du produit amorphe dans des milieux aqueux, et le procédé mis au point par la demanderesse peut fournir un céfuroxime axétile cristallin ayant ce rapport approximatif d'isomères.

5 En conséquence, la demanderesse fournit un procédé pour la préparation de céfuroxime axétile cristallin, très pur, avec un rendement élevé, lequel procédé consiste à cristalliser le céfuroxime axétile à partir d'une solution du matériau dans un solvant organique ou aqueux ou dans 10 un mélange de ces deux types de solvants, puis à isoler et à sécher le produit.

Le choix du solvant de cristallisation s'est révélé important si le rendement doit être porté au maximum et si le rapport des isomères R et S du produit doit être, avant- 15 tageusement, d'environ 1:1, par exemple dans la gamme de 0,9:1 à 1,1:1. La demanderesse a trouvé que les différents isomères du céfuroxime axétile montrent des solubilités différentes, l'un d'eux étant nettement plus soluble que l'autre. Les taux de solubilité varient selon le solvant 20 et c'est ainsi qu'on doit choisir de préférence un système de solvants qui permet une récupération pratiquement quantitative du céfuroxime axétile présent avant la cristallisation, assurant ainsi un rapport d'environ 1:1 des isomères.

Le système de solvants à partir duquel le produit peut être 25 cristallisé, est avantageusement choisi parmi un ester, par exemple l'acétate de méthyle ou d'éthyle, ou un hydrocarbure halogéné tel que le chlorure de méthylène, éventuellement mais de préférence mélangé avec un éther, par exemple l'éther diisopropylique ou un hydrocarbure aliphatique ou 30 aromatique, par exemple l'éther de pétrole ou le toluène; ou un alcool, par exemple l'éthanol ou l'isopropanol, éventuellement mais de préférence mélangé avec de l'eau; tel que dans un alcool dénaturé industriel, aqueux; ou un amide tel que le diméthylformamide ou le diméthylacétamide ou 35 une cétone, telle que l'acétone, en mélange avec de l'eau.

L'opération de cristallisation est avantageusement

effectuée à la température ambiante, par exemple environ entre 10 et 30°C, et la concentration du céfuroxime axétile dans la solution à partir de laquelle a lieu la cristallisation, doit généralement être ajustée, par exemple par 5 évaporation du solvant ou par dilution, de manière à n'être ni trop diluée, ni trop concentrée. La cristallisation peut comprendre le dernier stade ou les derniers stades d'une réaction dans laquelle est formé le céfuroxime axétile. Dans un tel cas, le stade initial de cristallisation peut avoir 10 lieu à une température assez élevée, c'est à dire jusqu'à environ 65°C, mais pour maximaliser le rendement et obtenir un rapport approprié d'isomères dans le produit, on préfère une température de l'ordre de 10 à 30°C pour l'isolement final.

15 La réaction dans laquelle est formé le céfuroxime axétile, est de préférence une réaction d'estérification effectuée de la manière décrite dans le brevet GB 1 571 683 et en utilisant comme matériau de départ un sel de sodium de céfuroxime très pur. Un réactif préféré pour 20 l'estérification est le bromure de 1-acétoxyéthyle et pour faire en sorte de produire un rapport d'environ 1:1 des isomères R et S avant la recristallisation, il est bien préférable qu'un tel réactif soit racémique.

Le matériau de départ, le sel de sodium de céfuroxime 25 préféré, sera généralement très pur lui-même. Un tel matériau peut être obtenu entre autres par réaction de l'acide (6R,7R)-3-hydroxyméthyl-7-*Z*-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyimino-acétamido-7-céph-3ème-4-carboxylique avec un isocyanate de chlorosulfonyle dans un acétate d'alkyle comme solvant, 30 à une température comprise entre -25 et +10°C, suivie d'une hydrolyse *in situ* à une température comprise entre +10 et +30°C et d'une cristallisation après addition de 2-éthyl-hexanoate de sodium dans l'acétone ou l'acétate de méthyle comme solvant. Un tel matériau a généralement un taux de 35 pureté de 90 % en masse/masse (m/m) ou supérieur.

Le céfuroxime axétile produit par le procédé de l'inven-

tion a un rapport molaire d'isomères R et S d'environ 1:1, et il n'est généralement pas inférieur à 95 % m/m de pureté (sans correction pour les solvants résiduels).

Dans sa forme cristalline très pure, le céfuroxime 5 axétil qui peut être produit par le procédé de l'invention, est une nouvelle forme de matière et constitue un autre aspect de l'invention. Le dessin annexé montre le spectre IR d'un échantillon de ce matériau dans le Nujol.

La préparation et les exemples non-limitatifs suivants 10 sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Pour plus de commodité, les isomères individuels R et S de l'ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime sont désignés par les lettres A et B, ces lettres étant utilisées pour désigner les isomères respectifs dans le brevet GB 1 571 683.

15 Les identités des isomères A et B n'ont pas été assignées. Les rapports des isomères donnés dans les exemples suivants sont exprimés en A:B.

Préparation 1

Sel de sodium de céfuroxime

20 On ajoute 226 ml d'isocyanate de chlorosulfonyle à une solution de 10 ml de triéthylamine dans 3,8 litres d'acétate de méthyle. On refroidit la solution claire résultante à -15°C et en 10 minutes on ajoute une suspension de 763 g d'acide (6R,7R)-3-hydroxyméthyl-7-*β*-2-(fur-2-yl)-25 2-méthoxyiminoacétamido-*γ*-céph-3-ème-4-carboxylique dans 2,3 litres d'acétate de méthyle, refroidie au préalable à -15°C. On rince le solide résiduel avec 700 ml d'acétate de méthyle. On agite le mélange à -5°C pendant 30 minutes, une solution claire étant obtenue en 10 minutes. On ajoute 30 rapidement au mélange réactionnel 1,2 litre d'eau à 18°C, la température s'élèvant alors rapidement à 10°C, puis lentement jusqu'à 17°C. On agite le mélange réactionnel pendant 60 minutes à 15°C pour obtenir une suspension épaisse, blanche. On ajoute 3,6 litres d'acétate de méthyle, puis 35 de manière continue une solution de 288 g d'hydroxyde de sodium dans 5,2 litres d'eau. On obtient alors un mélange

à 2 phases, clair, à 26°C avec un pH de 2,35. On sépare les couches et on lave la couche organique supérieure avec une solution de 600 g de chlorure de sodium dans 2 litres d'eau. On lave les deux couches aqueuses avec chacune 2 litres

5 d'acétate de méthyle. On rassemble les couches organiques, on agite avec du charbon de bois Norit SX Plus (76 g) pendant 30 minutes et on filtre sur un lit de Hyflo Supercl, le lit étant lavé avec 1,5 litre d'acétate de méthyle. On rassemble le filtrat et le solvant de lavage et on agite à

10 20°C, tout en ajoutant en 20 minutes une solution de 388g de 2-éthylhexanoate de sodium dans un mélange de 2 litres d'acétate de méthyle et 40 ml d'eau; de manière à obtenir une suspension blanche avec un pH de 5,5. On agite la suspension pendant 10 minutes et on filtre, puis on lave le gâteau

15 de filtration avec 5 fois 1 litre d'acétate de méthyle, on essore par succion et on sèche à 30°C sous vide pendant 24 heures pour obtenir 851,9 g de sel de sodium de céfuroxime; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20} = +60^\circ$, (c 0,5; 0,1 M de tampon de pH 4,5; $\lambda_{\text{max}} (\text{H}_2\text{O})$ = 273 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 387$); impuretés par chromatographie en phase

20 liquide haute pression 2,0 %. Analyse (chromatographie en phase liquide haute pression) 92 % m/m; teneur en eau (Karl Fischer) 2,8 % m/m; solvants (chromatographie liquide/gaz) 0,5 % m/m.

Exemple 1

25 Céfuroxime axétile

On ajoute 12,5 g de bromure de (RS)-1-acétoxyéthyle à un mélange agité de 20 g de sel de sodium de céfuroxime (préparé par un procédé semblable à celui indiqué dans la préparation 1) dans 110 ml de diméthylacétamide à 0°C. On

30 agite le mélange à +1°C pendant 90 minutes et on ajoute 0,5 g de carbonate de potassium. On poursuit l'agitation pendant 2 autres heures entre 1 et 3°C et on verse le mélange réactionnel dans un mélange rapidement agité de 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml de bicarbonate de sodium

35 aqueux à 3 % pour détruire tout excès de bromure de 1-acétoxyéthyle. Après une heure, on sépare la couche organique

(1,5 % d'isomère Δ^2 par chromatographie en phase liquide haute pression), on lave avec 100 ml d'acide chlorhydrique 1M et avec 30 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 20 % contenant 2 % de bicarbonate de sodium. On 5 lave successivement les 3 phases aqueuses avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On agite les extraits organiques réunis pendant 30 minutes avec 2 g de charbon de bois (Norit SX Plus), on filtre sur un lit de Kieselguhr qu'on lave avec 2 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. On évapore sous vide le 10 filtrat et les solvants de lavage réunis jusqu'à 150 g et on agite à température ambiante pendant 1 heure jusqu'à ce que la cristallisation soit bien établie. En 45 minutes, on ajoute 250 ml d'éther diisopropylique pour terminer la cristallisation et on poursuit l'agitation pendant encore 15 1 heure. On recueille le produit par filtration, on lave avec 150 ml d'un mélange 2:1 d'éther diisopropylique et d'acétate d'éthyle et on sèche pendant une fin de semaine sous vide à 50°C pour obtenir 19,3 g de céfuroxime axétyle cristallin. dont le spectre IR dans du Nujol, tel que 20 représenté sur le dessin annexé, est typique d'un mélange d'isomères cristallins.

Teneur en solvant (chromatographie gaz/liquide) 0,2 % m/m. Impuretés par chromatographie en phase liquide haute pression 1,8 % comprenant 0,3 % m/m d'isomère Δ^2 ; isomère E 25 0,6 % m/m. Rapport des isomères (chromatographie en phase liquide haute pression) 1,09:1; $\epsilon_{D}^{1\%}$ (1 % dans le dioxane) = 37°; $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$ (278 nm, MeOH) 389. Analyse par chromatographie en phase liquide haute pression 99 % m/m (non-corrigé).

Exemple 2

30 Céfuroxime axétyle

On refroidit à 15°C une suspension agitée de 20 g de sel de sodium de céfuroxime dans 110 ml de diméthylacétamide et on ajoute 12,5 g de bromure de (RS)-1-acétoxyéthyle.

On poursuit l'agitation à la température précédente pendant 35 45 minutes et on ajoute 0,5 g de carbonate de potassium.

Après avoir agité le mélange pendant encore 45 minutes à

15°C, on le verse rapidement dans un mélange fortement agité de 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 3 %. Après 1 heure, on sépare les couches et on lave la phase organique (1,6 % d'isomère Δ^2 par chromatographie en phase liquide haute pression) avec 100 ml d'acétate de chlorhydrique 1M et 30 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 20 % contenant 2 % de bicarbonate de sodium. On lave successivement toutes les phases aqueuses avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On agite les extraits organiques réunis pendant 30 minutes avec 2 g de charbon de bois (Norit SX Plus), on filtre sur un lit de kieselguhr qu'on lave avec 2 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir évaporé le filtrat et les solvants de lavage réunis à 120 g, on agite le concentré pendant 20 minutes pour permettre à la cristallisation de s'établir. On ajoute rapidement 120 ml d'alcool dénaturé industriel, puis en 15 minutes 240 ml d'eau distillée. On concentre sous vide la suspension résultante jusqu'à 310 g et on agite à la température ambiante pendant 45 minutes. On recueille le produit, on lave avec 200 ml d'eau distillée et on sèche pendant 67 heures sous vide à 50°C pour obtenir le céfuroxime axétyle cristallin (20,01 g). Teneur en solvant (chromatographie gaz/liquide) 0,2% m/m; impuretés (chromatographie en phase liquide haute pression) 1,5 % m/m comprenant 0,5 % m/m d'isomère Δ^2 et 0,6 % m/m d'isomère E; rapport des isomères 1,01:1; λ_D^{27} (1. % dans le dioxane) = +40°; $E_1^1 \text{ cm}$ (278 nm, méthanol) 388; analyse par chromatographie en phase liquide haute pression 98 % m/m (non-corrigé)..

Exemple 3

30 Céfuroxime axétyle

On agite 20 g de sel de sodium de céfuroxime avec 100 ml de diméthylacétamide vers 25°C pendant 15 minutes, on refroidit le mélange à 15°C et on ajoute 9,8 ml de bromure de (RS)-1-acétoxyéthyle. On agite le mélange pendant encore 90 minutes entre 14 et 16°C, on ajoute 0,5 g de carbonate de potassium ayant une dimension granulométrique de 0,250mm

après la moitié du temps de cette période d'agitation. On dilue alors le mélange rouge-brun avec 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 3 % et on agite pendant une heure à la température ambiante (environ 25°C). On sépare ensuite les couches et on extrait de nouveau la couche aqueuse avec 200 ml d'acétate d'éthyle avant de l'écarter (α , 0,21°/dm). On lave ensuite les solutions organiques avec 100 ml d'acide chlorhydrique 1M, puis 30 ml d'une solution de chlorure de sodium à 20 % contenant 2 % de bicarbonate de sodium et on réunit les extraits organiques avant de les traiter avec 2 g de charbon de bois Norit SX Plus pendant 25 minutes. On filtre le charbon de bois sur un tampon de Supercel Standard, on lave le filtre avec 50 ml d'acétate d'éthyle et on évapore les filtrats réunis sous vide jusqu'à 120 g. On ensemence la solution résiduelle, on agite à 22°C pendant une heure, on ajoute 250 ml de toluène en 30 minutes à la suspension agitée et on agite le mélange pendant encore 30 minutes. On évapore de nouveau la suspension sous vide jusqu'à 182 g, on refroidit vers 25°C et on agite pendant 30 minutes. On recueille le produit, on lave avec 100 ml de toluène, on sèche par essorage pendant 15 minutes, puis sous vide à 45°C pendant une nuit pour obtenir 19,8 g de céfuroxime axétyle cristallin. Solvants par chromatographie gaz/liquide 9,9 %; analyse par chromatographie en phase liquide haute pression 100 %, rapport des isomères 1,03:1, $\Delta^2 < 0,1$ % m/m. Eau (par le procédé Karl Fischer) 0,48 % m/m.

Exemple 4

Céfuroxime axétyle

On agite à la température ambiante la solution lavée et évaporée (environ 125 g) de céfuroxime axétyle dans l'acétate d'éthyle, obtenue par une réaction semblable à celle décrite dans l'exemple 1, jusqu'à ce qu'une cristallisation soit bien établie. Pendant 1 heure, on ajoute goutte à goutte 188 ml d'éther de pétrole léger (point d'ébullition 100-120°C), puis on agite la suspension à la température ambiante pendant

encore 2 heures. On recueille le produit précipité par filtration, on lave par déplacement avec un mélange (75 ml) 2:1 d'éther de pétrole léger (point d'ébullition 100-120°C) et d'acétate d'éthyle et on sèche pendant une nuit sous vide à 5 40°C pour obtenir 19,2 g du composé du titre. Eau (Karl Fischer) 0,4 % m/m, solvants (chromatographie gaz/liquide 0,4 % m/m. Analyse par chromatographie en phase liquide haute pression 100 % m/m. Impuretés par chromatographie en phase liquide haute pression 1,1 % m/m dont 0,1 % m/m 10 d'isomère Δ^2 et 0,6 % m/m d'isomère anti) ; le rapport des isomères est de 0,98:1.

Exemple 5

Céfuroxime axétile

On prépare une solution lavée et concentrée (environ 15 125 g) du céfuroxime axétile requis dans de l'acétate d'éthyle comme dans l'exemple 1 et on agite pendant 1 heure à 33°C jusqu'à ce que la cristallisation soit bien établie. Après avoir maintenu la suspension pendant une nuit à la température ambiante, on ajoute 62,5ml d'alcool dénaturé industriel en 5 20 minutes en agitant, puis en 1 heure 250ml d'éther de pétrole léger (point d'ébullition 100-120°C). On agite encore la suspension cristalline pendant 1,5 heure, on recueille le produit, on lave par déplacement avec 75 ml d'un mélange 2:1 d'éther de pétrole léger (point d'ébullition 100-120°C) et d'acétate 25 d'éthyle et on sèche pendant une nuit sous vide à 45°C pour obtenir 19,2 g du composé du titre. Eau (Karl Fischer) 0,2 % m/m; solvants (chromatographie gaz/liquide) 0,8 % m/m. Impuretés par chromatographie en phase liquide haute pression 0,8 % m/m (dont 0,1 % m/m d'isomère Δ^2 et 0,7 % m/m d'anti- 30 isomère); rapport des isomères 1,05:1. Analyse par chromatographie en phase liquide haute pression 96 % m/m.

Exemple 6

Céfuroxime axétile

On ensemence un concentré, lavé et traité au charbon de 35 bois, de céfuroxime axétile dans de l'acétate d'éthyle (environ 100 g), contenant environ 2 % d'isomère Δ^2 , obtenu de

la même manière que dans l'exemple 1, et on agite pendant 30 minutes jusqu'à ce qu'une cristallisation soit bien établie. En 30 minutes, on ajoute goutte à goutte 100 ml d'isopropanol, puis en 50 minutes 170 ml d'eau distillée.

5 On concentre la suspension résultante sous vide jusqu'à 250 g et on refroidit à 12°C en 1 heure. On recueille le produit cristallin par filtration, on lave par déplacement avec une solution à 20 % d'isopropanol dans de l'eau distillée (100 ml) refroidie dans de la glace et on sèche

10 pendant une fin de semaine sous vide à 40°C. On obtient 20,1 g de composé du titre. Eau (Karl Fischer) 0,4 % m/m, solvants (chromatographie gaz/liquide) 0,03 % m/m. Impuretés par chromatographie en phase liquide haute pression 1,5 % (dont 0,4 % m/m d'isomère Δ^2 et environ 0,6 % m/m d'isomère anti) ; rapport des isomères 1,05:1.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation d'ester de 1-acétoxy-éthyle de céfuroxime cristallin, très pur, qui consiste à faire cristalliser l'ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime à partir d'une de ses solutions dans un solvant organique ou aqueux ou dans un mélange de ces deux types de solvants, puis à isoler et sécher le produit.
5
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime cristallise dans un rapport des isomères R à S d'environ 1:1.
10
3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le solvant comprend un ester.
15
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant comprend un ester ou un hydrocarbure halogéné éventuellement mélangé avec un éther, ou un hydrocarbure aliphatique ou aromatique; ou une cétone ou un amide mélangés avec de l'eau.
20
5. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le solvant comprend un alcool mélangé avec de l'eau.
25
6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi l'acétate de méthyle ou d'éthyle, éventuellement mélangé avec de l'éther diisopropylique, de l'éther de pétrole ou du toluène.
30
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'au moins une dernière partie de l'opération de cristallisation est effectuée entre 10 et 30°C.
8. Ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime cristallin, ayant un taux de pureté d'au moins 95 % en masse/masse.
35
9. Ester de 1-acétoxyéthyle de céfuroxime cristallin, ayant le spectre IR dans du Nujol, tel que représenté sur le dessin annexé.

